Beiträge

zur

pharmakologischen Kenntniss der narkotisch wirkenden Verbindungen der Fettreihe.

INAUGURAL-DISSERTATION

der medicinischen Facultät

der

KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

zur Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

OSKAR W. von LEY

aus Köln a. Rh.

STRASSBURG i. E.

Buchdruckerei M. DuMont-Schauberg.

1889.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542721_0134

Beiträge

zur

pharmakologischen Kenntniss der narkotisch wirkenden Verbindungen der Fettreihe.

INAUGURAL-DISSERTATION

der medicinischen Facultät

der

KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

zur Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

OSKAR W. von LEY

aus Köln a. Rh.

STRASSBURG i. E.

Buchdruckerei M. DuMont-Schauberg.

1889.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität Strassburg.

Referent: **Prof. Dr. Schmiedeberg.**

Beiträge zur pharmakologischen Kenntniss der narkotisch wirkenden Verbindungen der Fettreihe.

Bekanntlich wirken die Kohlenwasserstoffe der Fettreihe als solche und in Form zahlreicher Verbindungen narkotisch, sofern sie überhaupt resorbirbar sind. Doch gibt es Verbindungen, in denen diese Kohlenwasserstoffgruppen solche Wirkung nur in geringem Grade oder gar nicht mehr zeigen. Die Abhängigkeit der narkotischen Wirkung oder der Unwirksamkeit von der Natur der Verbindung lässt sich aber vorläufig noch nicht vollständig übersehen und auf einfache Gesetze zurückführen, weil nur eine verhältnissmässig geringe Anzahl solcher Verbindungen in dieser Richtung genauer untersucht ist und weil ein Theil der vorhandenen Untersuchungen der Ergänzung und weiteren Ausführung bedarf, um die Beurtheilung in dieser Richtung zu gestatten. Vorliegende Untersuchungen sollen dazu einen kleinen Beitrag liefern.

Ueber die Wirkung des Perchlormethan (Chlorkohlenstoff), Perchloräthylen (C_2Cl_4) und Perchloräthan (Dreifachchlorkohlenstoff [C_2Cl_6]).

Die Wirkung der gechlorten Kohlenwasserstoffe der Fettreihe ist eine stärkere als die der ursprünglichen, nicht halogenhaltigen Verbindungen, aus denen sie hervorgegangen sind. Unter den gechlorten Verbindungen des Methans ist das Chloroform ($CHCl_3$) nicht weniger,

eher sogar intensiver wirksam, als das Methylchlorid (CH_3Cl) und Methylbichlorid (CH_2Cl_2). Dass auch der wasserstofffreie Chlorkohlenstoff (CCl_4) narkotische Wirkungen hat, ist durch die Untersuchungen von Simpson[1]), Smith[2]), Sanson[3]),Nunneley[4]) dargethan. Doch bestehen hinsichtlich des Charakters der Narkose und des Auftretens anderweitiger Wirkungen in den Angaben dieser Autoren sehr erhebliche Abweichungen und sogar Widersprüche.

Simpson fand in Versuchen, welche er an sich selbst und an anderen anstellte, dass der Chlorkohlenstoff ähnlich dem Chloroform wirkt, nur vergeht bis zum Eintritt der Narkose längere Zeit und die Erholung erfolgt nicht so rasch. Auch trat bei Kaninchen und Mäusen die deprimirende Wirkung auf das Herz deutlicher zu Tage, als nach Chloroform. Damit stimmen im Wesentlichen auch die Angaben von Smith überein. Er erzielte ruhigen Schlaf, der nach dem Aussetzen der Inhalation bereits nach einer Minute wieder aufhörte. Sanson dagegen beobachtete bei Meerschweinchen Tremor und Tetanus, der oft eine halbe Stunde anhielt. Die Wirkung auf das Herz — Abnahme der Energie der Herzcontraction und Herzstillstand bei Fröschen — scheint er von einer Contraction der Arterien abzuleiten.

Nunneley sah bei Kaninchen die Anästhesie erst kurz vor dem Tode eintreten, der durch Herzlähmung bedingt wird.

Nach Morel[5]) wirkt der Tetrachlorkohlenstoff im

---

[1]) Med. Times. Dec. 1866.
[2]) Lancet, S. 658, 693, 762, 791. 1867.
[3]) Brit. med. Journ. S. 206. 1867.
[4]) Ebenda, S. 685. 1867.
[5]) Morel: Compt. rend. t. 84. 1877.

Ganzen wie das Chloroform. Laffont[1]) sah bei Thieren, wie auch Sanson, heftige Krämpfe eintreten.

Krämpfe kommen nach der Anwendung der Narkotica dieser Gruppe sonst nicht vor, und es entsteht daher die Frage, ob dieselben von der directen Wirkung des Chlorkohlenstoffs abhängen oder indirect durch Veränderungen der Circulation hervorgebracht werden, da nach den ziemlich übereinstimmenden Angaben verschiedener der genannten Autoren der Chlorkohlenstoff wie die halogenhaltigen Verbindungen dieser Reihe im Allgemeinen eine stark lähmende Wirkung auf das Herz ausübt. Wenn aber diese Verbindung die Krämpfe dadurch verursacht, dass sie die entsprechenden Gebiete im Gehirn oder der Medulla oblongata direct erregt und die übrigen vollständig gechlorten Derivate der Kohlenwasserstoffe sich in derselben Weise verhielten, so wäre damit erwiesen, dass die völlig wasserstofffreien Verbindungen dieser Gruppe sich anders verhalten, als diejenigen, in denen, wie im Chloroform, wenigstens noch 1 Atom H enthalten ist. Jene wären dann zugleich Narkotica und Krampfgifte, letzteres nur ein Narkoticum.

Ich stellte meine Versuche mit Tetrachlormethan (Carboneum tetrachloratum) an, welches von König in Leipzig bezogen war.

Der Vierfachchlorkohlenstoff ist eine gewürzhaft riechende, in seinen äusseren Eigenschaften dem Chloroform sehr ähnliche, mit Wasser nicht mischbare Flüssigkeit vom specifischen Gewicht 1,63 (bei 0°) und dem Siedepunkt 78,1° (unter 748 mm. Druck). Sein Geruch erinnert sehr an den des Chloroforms. Wie

---

[1]) Laffont: Rech. expér. sur l'anésthesie produite par le tétrachlor. de carbone. 1877.

dieses, ist er für sich nicht entzündbar, in Alkohol sowie in Aether sehr leicht löslich[1]). Wegen der Unlöslichkeit in Wasser wurde die Substanz emulsionirt.

A. Versuche mit CCl_4 am Frosch.

1. Versuch.

Einem lebhaften Sommerfrosch (R. esculenta) wird 1 ccm. der Emulsion in die Lymphsäcke des Rückens injicirt. 3 h. 25.

3 h. 35. Keine Veränderung; der Frosch sucht beim Aufheben der Glasglocke zu entfliehen.

3 h. 45. Noch 1 ccm. wird ihm injicirt.

4 h. Reaction auf geringe Hautreize erhalten.

4 h. 12. Es tritt vollständige Narkose ein ohne vorhergehendes Aufregungsstadium. Der Frosch behielt die ihm angewiesene Rückenlage ruhig bei. Hebt man ihn an den hinteren Extremitäten in die Höhe, so hängt er wie todt herab. Stärkeres Kneifen löst noch Reflexe aus.

4 h. 25. Das Herz wird blosgelegt; Herzcontractionen regelmässig 28 in 30″. Reflexe vollständig aufgehoben.

4 h. 45. 23 Herzcontractionen in 30″.

5 h. Das Herz contrahirt sich nur noch träge und schwach. Tod tritt bald ein.

2. Versuch.

Unter eine Glasglocke wird ein mit CCl_4 getränktes Schwämmchen gehängt, darunter eine lebhafte Rana temporaria gesetzt.

4 h. 45. Der Frosch führt lebhafte Sprünge aus.

---

[1]) Graham-Otto, Ausführliches Lehrbuch der Chemie. I.

4 h. 50. Er respirirt sichtbar. Stösst man an die Unterlage, so springt er heftig auf.

4 h. 58. Schwache Narkose. Auf den Rücken gelegt, bleibt er einige Zeit liegen, vermag sich jedoch wieder aufzurichten.

5 h. Narkose; der Frosch liegt regungslos da; ohne Widerstreben lässt er sich auf den Rücken legen, nur bei heftigen Insulten richtet er sich träge auf.

5 h. 10. Narkose hat sich vertieft; auf Kneifen zuckt er kaum noch.

5 h. 20. Den Tetrachlorkohlenstoff-Dämpfen nicht mehr ausgesetzt, hat er sich bereits wieder erholt; noch schläfrig, vermeidet er jede Bewegung, sonst normal.

Da uns die Wirkung auf das Herz interessirte, so wurden mehrere Versuche angestellt zur Klarstellung dieser Wirkung.

3. Versuch.

Das Froschherz wird durch Abtragung des Sternums blosgelegt und der Frosch unter eine Glasglocke gelegt, in der ein mit CCl_4 getränktes Schwämmchen hängt. Nach Präparation des Frosches werden 37 Herzcontractionen in 30″ gezählt.

Zeit	Herzcontr. in 30″	Beobachtung
11 h. 35	37	Der Frosch wird unter die Glocke gesetzt.
11 h. 45	29	
11 h. 50	26	Noch keine Narkose.
11 h. 55	26	Narkose ist eingetreten.
11 h. 59	25	
12 h. 4	25	
12 h. 7	25	Die Herzcontractionen werden weniger energisch.

Zeit	Herz-contr. in 30″	Beobachtung
12 h. 9	25	
12 h. 11	25	
12 h. 14	26	
12 h. 20	25	
12 h. 21		Der Frosch wird unter der Glocke weggenommen.
12 h. 25	24	Er macht einige Bewegungen mit den hinteren Extremitäten; er beginnt wieder sichtbar zu athmen.
12 h. 29	25	
12 h. 40	26	Energische Herzcontractionen.
12 h. 50	27	Reizung des blosgelegten Nervus ischiadicus löst reguläre Zuckungen aus.
1 h.	28	Nerv. ischiadicus wird durchschnitten; Reaction. Im Uebrigen besteht die Narkose fort.

4. Versuch.

Das Froschherz wird in der bekannten Weise blosgelegt. Die Zahl der Herzcontractionen vor der Injection beträgt 31 in 30″.

Zeit	Herz-contr. in 30″	Beobachtung
4 h. 31		Einige Tropfen C Cl_4 werden in die Lymphsäcke des Rückens gespritzt.
4 h. 48	27	Rückenlage wird beibehalten. Reaction auf mechanische Reize noch nicht ganz aufgehoben.
5 h.	28	Narkose.
5 h. 4.	27	Bei heftigem Kneifen vermag er sich aufzurichten.
5 h. 10	23	2 Tropfen CCl_4 unter die Bauchhaut injicirt.

Zeit	Herz-contr. in 30″	Beobachtung
5 h. 13	21	Herzaction schwach.
6 h. 15	12	
6 h. 20		Keine deutlichen, regelmässigen Herzcontractionen. Mechanische Reize des Herzmuskels lösen etwas energischere Contractionen aus. Beide Nerv. ischiadici werden durchschnitten. Bei elektrischer Reizung der durchschnittenen Nerven treten normale Zuckungen ein.
6 h. 35		Fast nicht mehr sichtbare, unregelmässige Herzbewegungen.
6 h. 40		Herzstillstand; elektrische Reize lösen keine Herzcontractionen mehr aus, während alle anderen Muskeln auf allerdings starke Ströme noch reagiren.

B. Versuche mit CCl_4 am Kaninchen.

1. Versuch.

Einem mittelgrossen Kaninchen wird 0,5 reines Carboneum tetrachloratum subcutan injicirt. 3 h.

3 h. 20. Das Thier sitzt ruhig im Käfig; keine Veränderung zu bemerken.

3 h. 30. Normaler Zustand.

3 h. 35. 0,35 CCl_4 injicirt.

3 h. 50. Keine Veränderung. Das Thier wurde noch weiter beobachtet; es war jedoch keine Veränderung zu bemerken.

2. Versuch.

Demselben Kaninchen wird ein Becherglas mit CCl_4 vor die Nase gehalten. Heftige Abwehr, ängstliches

Aufschreien mit einigen krampfartigen Zuckungen. Nach 2 Minnten ist bereits Narkose eingetreten; das Thier liegt auf der Seite, dabei sind die Reflexe noch erhalten. Nach 4 Minuten ist das Thier vollständig wieder hergestellt.

Nach einiger Zeit wurde demselben Thier abermals das Becherglas zur Inhalation vorgehalten. Wie das vorige Mal heftiges Sträuben und Schreien. Bald darauf tritt tiefe Narkose ein; Cornealreflex aufgehoben. Plötzlich treten Krämpfe ein, das Kaninchen athmet angestrengt, hörbar; einige Zeit darauf ist Exitus letalis eingetreten.

Die sofort ausgeführte Section ergibt, dass sich unter der Haut im subcutanen Zellgewebe ein Theil der injicirten Substanz noch unverändert vorfindet. Sämmtliche Organe sind normal. Der Tod war offenbar durch directe Lähmung des Athmungscentrums eingetreten.

3. Versuch. Blutdruckbestimmung.

Ein starkes Kaninchen wurde tracheotomirt und an die Trachealcanüle ein Schlauch befestigt, der in ein Becherglas reichte, auf dessen Boden ein mit CCl_4 getränktes Schwämmchen lag, so dass das Thier CCl_4-Dämpfe mit atmosphärischer Luft gemischt einathmete. Durch eine in die Carotis gebundene Canüle wurde das Kaninchen mit dem Kymographion in Verbindung gebracht.

4 h. 29. Nach ausgeführter Operation werden 29 Respirationen in 30″ gezählt. Der Blutdruck beträgt 100 mm. Hg.

4 h. 29. Die Inhalation beginnt. Geringe Krämpfe, wodurch ein Ansteigen des Blutdrucks bewirkt wird. Von nun ab sinkt der letztere beständig von 100 mm. auf 94 mm. Die pulsatori-

schen Schwankungen werden an der Curve zunehmend schwächer, bis schliesslich 4 h. 30 bei fortschreitendem Sinken des Drucks bis auf 68 mm. die Curve ohne respiratorische und pulsatorische Schwankungen eine gerade Linie darstellt.

4 h. 31. Der Blutdruck ist auf 36 mm. gesunken, beträgt also fast nur ein Drittel des normalen. Die Inhalation wird aufgegeben und künstliche Athmung angewandt. Unter Krämpfen (die nach Dyspnoe als erste Erscheinung der wieder erregbar gewordenen Organe auftreten) erhebt sich der Blutdruck in 3″ fast wieder zur Norm.

4 h. 35. Das Thier athmet bereits spontan; der Blutdruck auf normaler Höhe (100 mm.).

Mit demselben Thier wird der Versuch in derselben Weise abermals angestellt und liefert genau dasselbe Resultat.

5 h. 5. Blutdruck beträgt 100 mm. Die mit der Athmung synrythmischen Druckschwankungen sind sehr schön ausgeprägt.

5 h. 7. Beginn der Inhalation. Nur wenige Secunden bleibt der Blutdruck auf der normalen Höhe, darauf continuirliches Sinken desselben (bis auf 48 mm.), wobei sehr bald die Athmungsschwankungen aufhören und nach einiger Zeit auch die pulsatorischen Erhebungen, so dass die Curve fast zur geraden Linie wird. Die künstliche Respiration wird eingeleitet, wodurch schnelles Ansteigen des Blutdrucks hervorgerufen wird.

5 h. 12. Das Thier athmet spontan.

5 h. 15. Vollständige Wiederherstellung; Blutdruck 100 mm.; die pulsatorischen Schwankungen deutlich ausgeprägt.

Wie schon von den genannten Autoren angegeben, erweist sich auch in unseren Versuchen der Tetrachlorkohlenstoff als Narkoticum. Vergleicht man seine narkotische Eigenschaft bezüglich der Energie der Wirkung mit dem Chloroform, so muss man zugeben, dass er nicht im Stande ist, so sicher wie das Chloroform die höchsten Stadien der Narkose: vollständige Bewusst- und Empfindungslosigkeit herbeizuführen; denn sowohl beim Frosch als auch beim Kaninchen wurden auch in den späteren Stadien der Wirkung stärkere Reize immer noch empfunden.

Die Wirkung des Perchlormethan auf das Herz zeigte sich beim Frosch als eine sehr intensive.

Dabei wird die Wirkung auf das Froschherz wesentlich beeinflusst von der Applicationsweise. Vergleicht man die Wirkung des inhalirten und diejenige des subcutan injicirten CCl_4 auf das Froschherz, so ergibt sich, dass bei der Inhalation die Frequenz der Herzcontractionen wohl erheblich sinkt (von 30 auf 24 in 30″), aber doch nicht in dem Maasse, wie bei der Injection, wobei nach circa $1^1/_2$ Stunden die Herzcontractionen nicht mehr deutlich und bald darauf überhaupt nicht mehr sichtbar waren. Diese Erscheinung ist wohl so zu erklären, dass der Chlorkohlenstoff, mit dem Herzen durch das Blut in directen Contact gebracht, auf die Herzmuskel oder den motorischen Apparat lähmenden Einfluss ausübt, während die Substanz, durch die Lungen dem Blute zugeführt, in schwächerer Concentration das Herz passirt, da sie wegen ihrer Flüchtigkeit offenbar ziemlich schnell wieder ausgeschieden wird, zumal wenn man dem Versuchsthier in die Athmosphäre zu athmen gestattet.

Dass dieser Einfluss sich direct auf das Herz und nicht von den centralen Theilen her geltend macht, beweisen auch die am isolirten Froschherzen mit dem Williams'schen Apparat angestellten Versuche. Die Herzcontractionen halten sich dabei auf fast gleicher Frequenz, wenn man das Herz von den Dämpfen umspülen lässt; dagegen tritt augenblicklich Herzstillstand ein, wenn die Substanz, in kleinsten Mengen blos, mit dem Blute gemischt unmittelbar mit dem Herzmuskel in Berührung kommt.

Auch am Herzen des Warmblüters tritt diese lähmende Wirkung deutlich zu Tage, indem der Blutdruck continuirlich sinkt und die pulsatorischen Schwankungen an der Blutdruckcurve bald aufhören.

Bei der Einwirkung des Perchlormethan auf das Kaninchen tritt zunächst eine Erscheinung in den Vordergrund, welche von einigen der genannten Autoren, wie Laffont und Sanson, beobachtet war: nämlich die mehr weniger heftigen Krämpfe, welche das Thier bei der Inhalation befallen.

Es ist nun zu entscheiden, ob die Krämpfe durch directe Reizung des Krampfcentrums ausgelöst werden oder durch die hervorgerufenen Circulationstörungen bedingt sind. In dem einen Falle (2. Versuch) wurde das Thier von allgemeinen Krämpfen befallen, während dasselbe äusserst angestrengt und hörbar athmete; bald darauf trat der Tod ein. In diesem Falle hat es den Anschein, als ob der Dyspnoe sowohl wie den Krämpfen die gleiche Ursache zu Grunde läge, und dabei könnte man nur an die Circulationsstörung in Folge der Herzwirkung des Perchlormethans denken.

Allein die Resultate der Blutdruckversuche widersprechen dieser Annahme. In diesen Versuchen traten die Krämpfe zu einer Zeit auf, in welcher der Blut-

druck fast normal war. Es kann also hier keine Rede davon sein, dass die Circulationsstörungen, die erst viel später aufzutreten pflegen, diese Krämpfe erzeugen, vielmehr muss man annehmen, dass das Athmungscentrum und das Krampfcentrum direct von dem Perchlormethan erregt werden.

Wir können daher annehmen, dass der Chlorkohlenstoff sich in seiner Wirkung ganz anders verhält als das Chloroform. Das letztere lähmt von vorneherein allmählich alle Gebiete des Centralnervensystems, insbesondere auch das Respirations- und Krampfcentrum, während der Chlorkohlenstoff diese Functionsgebiete zuerst erregt, so dass es zur Dyspnoe und Krämpfen kommt, worauf dann erst die Lähmung folgt. Die Substitution des letzten Atoms H im Chloroform durch Chlor bewirkt also eine wesentliche Veränderung der Wirkung. Der Chlorkohlenstoff kann daher nicht ohne Weiteres zur Gruppe des Chloroforms gerechnet werden.

Perchloräthylen C_2Cl_4.

Der Chlorkohlenstoff erleidet, wenn man seinen Dampf durch glühende Röhren leitet, eine Zersetzung[1]; man erhält ein Gemenge zweier anderer Chlorkohlenstoffe von der Zusammensetzung C_2Cl_4 und C_2Cl_6; letztere Verbindung soll später besprochen werden.

Perchloräthylen ist eine bei 121° siedende, eigenthümlich unangenehm riechende, bewegliche Flüssigkeit. Unser Präparat war aus der Fabrik von König aus Leipzig bezogen.

[1]) Ann. Chem. Pharm. 115, 264.

Die Versuche wurden an Fröschen, Kaninchen und an einem Hunde angestellt.

A. Versuche mit $C_2 Cl_4$ am Frosch.

1. Versuch.

Einer lebhaften Rana temporaria werden einige Tropfen Perchloräthylen in die Lymphsäcke des Rückens injicirt. 3 h. 4.

3 h. 7. Auf den Rücken gelegt, bleibt der Frosch ruhig liegen. Hautreize werden schon nicht mehr empfunden. Vollständige Anästhesie; es besteht also tiefe Narkose.

3 h. 13. Narkose besteht fort. Ab und zu treten Muskelzuckungen auf.

3 h. 20. Spontan aufgetretene, nicht sehr erhebliche Krämpfe.

3 h. 25. Der Frosch ist noch vollständig narkotisirt. Krampfartige Zuckungen treten in den Extremitäten auf, welche nach Zerstörung des Rückenmarks aufhören.

2. Versuch.

Ein Sommerfrosch wird unter eine Glasglocke gesetzt, in der ein mit Perchloräthylen getränktes Schwämmchen hängt. Anfang des Versuchs 3 h. 20.

3 h. 22. Der Frosch putzt sich die Augen mit seinen Pfoten.

3 h. 26. Quetschen mit einer Pincette wird bereits nicht mehr empfunden. Die Rückenlage behält er bei; zieht man seine Extremitäten von ihm ab, so fallen sie schlaff nieder; tiefe Narkose.

3 h. 34. Krämpfe.

3 h. 35. Er vermag sich wieder aufrecht zu setzen; widersteht der Rückenlage. Zuckungen auf Reize.

3 h. 37. Der Frosch ist vollständig wieder hergestellt.

3. Versuch.

Einem Frosch wird in bekannter Weise das Herz blosgelegt. 40 Herzcontractionen in 23″. Darauf wird der präparirte Frosch unter die Glasglocke gebracht. Anfang des Versuchs 3 h. 58.

4 h. 5. 40 Herzcontractionen in 26½″.

4 h. 6. 40 „ in 30″. Die Narkose ist eingetreten. Der Frosch wird unter der Glocke weggenommen.

4 h. 10. 40 Herzcontractionen in 30″.

4 h. 15. 40 „ in 30″. Leichte Zuckungen.

4 h. 17. Deutliche Krämpfe, welche den ganzen Körper befallen.

4 h. 20. 40 Herzcontractionen in 31″. Sehr heftige Krämpfe. Er wird wieder unter die Glocke gesetzt.

4 h. 28. 40 Herzcontractionen in 35″. Die Krämpfe treten in ziemlich regelmässigen Intervallen auf.

4 h. 33. 40 Herzcontractionen in 34″.

4 h. 40. 40 „ in 36″.

4 h. 55. 40 „ in 40″.

5 h. 40 „ in 48″. Die Durchschneidung des Nerv. ischiadicus ruft keine Reflexe hervor. Die Diastole der Ventrikel nur gering.

Versuch beendigt.

B. Versuche mit C_2Cl_4 am Kaninchen.

1. Versuch. Blutdruckbestimmung.

Ein kräftiges Kaninchen wurde tracheotomirt. In die Trachea wurde eine Canüle eingebunden, welche mit einem Wasserventil in Verbindung gebracht war, so dass das Thier durch das eine Ventil einathmete und in das andere ausathmete. Nun liess ich das Thier sowohl ohne das Ventil durch die einfache Trachealcanüle, als auch durch das Ventil athmen. Dabei wurden jedes Mal 10 Respirationen in 12″ gezählt, woraus folgt, dass die durch die Ventile eingeschalteten Widerstände für die Athmung gleich Null waren. Zwischen die Wasserventile konnte man ein Gefäss mit der zu inhalirenden Substanz einschalten. Das Kaninchen war durch eine in die Carotis eingebundene Canüle mit dem Kymographion in Verbindung gebracht. Anfang des Versuchs 11 h. 55.

11 h. 57. Die Substanz wird inhalirt. Der Blutdruck ist anfangs noch normal (68 mm). Er sinkt allmählich. Die Athmungscurven werden bereits an der Curve nicht mehr angezeichnet, dagegen sehr ausgeprägt die pulsatorischen.

12 h. Die Hautreflexe sind völlig erloschen.

12 h. 3. Blutdruck von 68 mm. auf 40 mm. gefallen. 20 Respirationen in 10″.

12 h. 6. Blutdruck beträgt 24 mm. 20 Respirationen in 18″.

12 h. 10. Blutdruck nur 18 mm. Die Substanz wird entfernt. Heftige Krämpfe. Künstliche Respiration eingeleitet.

12 h. 17½. Spontane Respiration. Blutdruck auf 50 mm. gestiegen.

12 h. 30. Blutdruck auf normaler Höhe. Athemschwankungen treten an der Curve deutlich hervor. 10 Respirationen in 15". Cornealreflexe sind aufgehoben; tiefe Narkose.

Das Thier inhalirt abermals C_2Cl_4. Die Curve ergibt wiederum dieselben Eigenschaften; beständiges Sinken des Blutdrucks mit stets schön ausgeprägten pulsatorischen Schwankungen, während die Athmungscurven bald nicht mehr notirt werden.

1 h. 15 wird der Versuch beendigt. Das Thier ist ausserordentlich tief narkotisirt; diese tiefe Narkose hielt noch fast zwei Stunden an.

2. Versuch.

Da bei vorstehenden Versuchen, bei welchen das Thier aufgebunden war, es sehr schwer hielt, den Eintritt der Narkose zu constatiren, zumal die Aufmerksamkeit des Beobachters sich auf die Respiration und die graphisch aufgenommene Curve concentriren muss, so wurden zur Beantwortung der Frage, wann die Narkose eintritt und wann sich das Thier von derselben erholt, noch Versuche nach folgender Art angestellt.

Ein junges Kaninchen liess ich aus einem Becherglas Perchloräthylen inhaliren. Die Inhalation geschah äusserst langsam und vorsichtig, so dass das Thier stets die mit athmosphärischer Luft hinlänglich gemischten Dämpfe einathmete, wegen des bei Kaninchen so leicht auftretenden, die Athmungsthätigkeit hemmenden Reflexes, der nach den Untersuchungen von Holmgren und Kratschmer von der Nasenschleimhaut ausgelöst wird. Die Inhalation begann 3 h. 20. sie wurde mit vielen Pausen bis 4 h. fortgesetzt. Das Kaninchen fällt unter wenigen heftigen, krampfartien Zuckungen um und

bleibt auf der Seite liegen. Die Empfindung ist noch nicht vollständig aufgehoben.

Die Inhalation wird fortgesetzt; 4 h. 20 tiefe Narkose; Stechen mit einer Nadel wird nicht mehr empfunden.

Von 4 h. 20 an athmet das Thier in die Atmosphäre; bereits um 5 h. ist es so weit wieder hergestellt, dass es, wenn auch noch unsicher und langsam, sich fortbewegen kann.

Am folgenden Tage befindet sich das Thier vollständig wohl; es hatte während der Nacht Nahrung zu sich genommen.

Man ist auf Grund der Vergleichung der mit Perchlormethan und Perchloräthylen angestellten Versuche zu dem Schlusse berechtigt, dass die durch Perchloräthylen hervorgerufene Narkose bei weitem tiefer ist, als die durch Perchlormethan bewirkte. Bei den mit ersterer Substanz narkotisirten Thieren ist Bewusstsein und Empfindung vollständig aufgehoben. Ausser der grösseren Energie in der Wirkung zeigt sich auch in der Schnelligkeit des Auftretens der narkotisirenden Wirkung das Perchloräthylen mächtiger als das Perchlormethan. Während nach subcutaner Injection von CCl_4 erst nach 57 Minuten und nach Inhalation erst nach 11 Minuten die Narkose eintrat, verursacht C_2Cl_4, wenn die Substanz injicirt wurde, nach 3 Minuten, und nach Inhalation nach 6 Minuten eine, wie bereits bemerkt, erheblich tiefere, chloroformähnliche Narkose.

Die Wirkung auf das Herz beim Frosch ist auch sehr erheblich; die Zahl der Herzcontractionen sinkt unter die Hälfte herab. Diese deletäre Herzwirkung tritt beim Kaninchen noch deutlicher hervor: der Blutdruck sinkt von 68 mm. auf nur 18 mm.

Auch das Athmungscentrum wird schwer geschädigt. Während bei dem tracheotomirten, in die Athmosphäre athmenden Kaninchen in 12″ 10 Respirationen gezählt werden, werden bei dem narkotisirten Thier in 10″ 20 Respirationen gezählt, dabei sind schon sehr bald nach dem Anfang der Inhalation die Athmungsschwankungen an der Curve nicht mehr aufgezeichnet.

Hieraus dürfen wir wohl schliessen, dass Perchloräthylen sowohl auf das Gefässcentrum als auch besonders auf das Athmungscentrum den gleichen lähmenden Einfluss ausübt, wie die übrigen gechlorten Verbindungen dieser Reihe.

Das Thier wäre schon suffucatorisch zu Grunde gegangen, als sich das Herz noch genügend contrahirte, wenn nicht die künstliche Respiration eingeleitet wäre; es scheint somit das Athmungscentrum früher gelähmt zu werden, als das Herz.

Krämpfe treten, wie wir sahen, allenthalben bei Perchloräthylen auf, und zwar erheblich heftiger als bei Chlorkohlenstoff. Es ist auch hier die Frage zu beantworten, wodurch die Krämpfe bedingt sind. Sind sie Folgen der directen Wirkung der Substanz oder sind sie secundäre Erscheinungen?

Wie die Versuche lehren, treten die Krämpfe erst dann auf, nachdem die Athmungsschwankungen bereits längst geschwunden sind, während sich noch die pulsatorischen Schwankungen aufs deutlichste aufzeichnen.

Die Krämpfe sind also auch hier am ungezwungensten von der directen Erregung des Krampfcentrums abzuleiten. Dabei wird aber das Respirationscentrum noch früher erregt, so dass heftige Dyspnoe auftritt.

Letzteres Verhalten war sehr deutlich beim Hund zu constatiren. Wenn man denselben eine Zeit lang die Substanz inhaliren liess, so trat nach einiger Zeit

heftige Dyspnoe mit maximaler Erweiterung der Pupillen ein; hatte die Dyspnoe einige Zeit bestanden, so stellten sich äusserst heftige Krämpfe ein, welche jedesmal bei Zufuhr von athmosphärischer Luft verschwanden. Dabei hatte die Substanz erst so kurze Zeit eingewirkt, dass das Herz in keiner Weise beeinflusst war.

Perchloräthan C_2Cl_6.

Dreifach Chlorkohlenstoff (C_2Cl_6) ist das Endproduct der Einwirkung von Chlor auf C_2H_5Cl; er bildet eine krystallinische, kampherartig riechende Masse vom specifischen Gewicht 2,01.

Versuche mit C_2Cl_6.

Mehreren Kaninchen wurden 6,0 Perchloräthan in Emulsion in den Magen injicirt. Kleineren Thieren wurden 1,5—3,00 auf diese Weise applicirt.

Das Ergebniss war vollständig negativ; während einer vierstündigen Beobachtung war bei keinem der Thiere eine Veränderung zu bemerken. Die meisten nahmen bereits 10—20 Minuten nach der Injection wieder Nahrung zu sich.

Man war wohl berechtigt, zu schliessen, dass wie CCl_4 und C_2Cl_4 auch die höchst gechlorte Verbindung des Aethans narkotische Wirkung habe. Wenn man aber die physikalischen Eigenschaften dieses Körpers prüft, so wird man in diesen die Erklärung für die Unwirksamkeit des Körpers mit Recht finden.

Die erste Bedingung für die Wirksamkeit einer Verbindung ist die Resorbirbarkeit. Für letztere ist die Löslichkeit in Wasser oder, wenn diese fehlt, eine grössere Flüchtigkeit bei gewöhnlicher Temperatur massgebend. Während z. B. die flüchtigen Kohlenwasser-

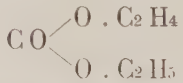
stoffe des Petroleums in vollem Umfange die Gruppenwirkungen zeigen, sind die flüssigen, in Wasser ganz unlöslichen und der Verdunstung unfähigen Paraffinöle und vollends die festen Paraffine gänzlich unwirksam[1]).

Mit diesen Erwägungen stimmt auch das Resultat meiner sowie der von Bodländer[2]) ausgeführten Versuche vollständig überein. Letzterer fand nämlich ebenfalls, dass das Hexachlorid (C_2Cl_6), an Thiere verfüttert, gar keine Narkose verursacht.

Zum Schlusse dieser Reihe ist wohl die von Eulenberg[3]) gemachte Angabe zu erwähnen, der durch seine Versuche an Tauben und Kaninchen zu folgendem Ergebniss kommt: Sämmtliche Kohlenstoffchloride sind als Anästhetica zu betrachten; sie wirken analog dem $CHCl_3$, aber schwächer als dieses, weil sie weniger flüchtig sind, während ihre irritirende Wirkung auf Herz- und Lungenthätigkeit stärker ist, aber sehr leicht in Collaps überführen.

Hierzu wäre nur zu bemerken, dass Perchloräthylen an narkotischer Wirksamkeit dem Chloroform keineswegs nachsteht.

Kohlensäure-Diäthylester.



Er ist eine ätherisch riechende Flüssigkeit, die bei 126° siedet und sich in Wasser nicht löst.

[1]) Vergl. Schmiedeberg: Ueber die pharmakologischen Wirkungen und die therapeutische Anwendung einiger Carbaminsäureester. 1885.

[2]) Kobert, Jahresbericht I, 1884.

[3]) Eulenberg, Gewerbehygiene.

Versuche.

Der Ester wurde emulsionirt. 3,8 g. desselben in Emulsion wurden einem starken Kaninchen in den Magen injicirt. Nach zweistündiger Beobachtung zeigt sich kein Schlaf.

Darauf wurde am Nachmittag desselben Tages dem Kaninchen 8,0 Aether carbonicus in Emulsion in den Magen injicirt. Nach einer Stunde wird das Thier auf den Rücken gelegt; es behält die ihm unbequeme Lage bei. Der Schlaf ist aber sehr oberflächlich. Da die geringe Wirkung von der geringen Resorbirbarkeit abhängig gemacht werden musste, so liess ich ein Kaninchen, welches ich vorher tracheotomirt hatte, die sehr concentrirten Dämpfe einathmen. Zur Bestimmung des Blutdrucks war die Carotis des Thieres mit dem Kymographion verbunden.

Hier zeigte sich nach lange Zeit hindurch ununterbrochener Inhalation keinerlei Wirkung.

Fragen wir uns nun, wie es kommt, dass die Verbindung, welche doch ihrer chemischen Formel nach zu den Narkotica zu gehören scheint, da sie an die indifferente Gruppe CO zwei wirksame Atomencomplexe gebunden hält, dennoch nicht als Narkoticum wirkt, so glaube ich, müssen wir die Unwirksamkeit in den physikalischen Eigenschaften suchen: in der geringen Löslichkeit des Aethers in Wasser und in seiner geringfügigen Flüchtigkeit. Sowohl in flüssigem als in flüchtigem Aggregatzustand applicirt, tritt er nicht in hinreichender Menge in die Blutbahn über, um wirken zu können, und wird hier vermuthlich

zersetzt, noch bevor eine wirksame Quantität im Blut angehäuft ist.

Carboxylurethan $NH(CO_2 . C_2H_5)_2$.

Das zu meinen Versuchen benutzte Präparat war durch Erhitzen von Urethan mit Chlorkohlensäureäthylester im Rohr auf 115° dargestellt worden.

1. Versuche am Frosch.

Eine kleine Menge, 0,05 ccm., der 3,5procentigen Lösung wurde einem Frosch subcutan injicirt. Schon nach wenigen Minuten ist er völlig narkotisirt.

1 h. 5. Auf starke Reize reagirt er.

3 h. 15. Er ist noch nicht wieder hergestellt; er lässt sich auf den Rücken legen.

4 h. Inhalation von 0,05 der 3,5proc. Lösung.

4 h. 5. Der Frosch entflieht nicht bei Schlägen auf den Rücken. Streicht man ihm über den Rücken, so quakt er.

4 h. 10. Ohne Widerstand lässt er sich auf den Rücken legen.

4 h. 15. Er hat die Lage nicht geändert.

5 h. Noch liegt er auf dem Rücken; berührt man ihn, so quakt er.

Am folgenden Tage ist der Frosch vollständig wieder hergestellt. An einer grossen Anzahl von Fröschen wurde dieser Versuch ausgeführt; derselbe lieferte stets fast die gleichen Resultate.

2. Versuche am Kaninchen.

Einem ausgewachsenen Kaninchen wurden 2,5 ccm. der 3,5procentigen Lösung (= 0,0875 gr.) des Carboxylurethans in die Vena jugularis gespritzt, die Vene doppelseitig unterbunden und die Wunde mit einigen Suturen geschlossen (4 h. 10). Das Thier wird von dem Operationsbrett sogleich losgebunden; schon jetzt, nach kaum 2 Minuten, welche durch Unterbindung der Vene und Anlegung der Naht nach der Injection verstrichen, war das Thier vollkommen narkotisirt. Es lag wie todt ganz schlaff auf dem Tisch mit völlig regelmässiger Respiration. Anfangs war die Reaction auf kräftige mechanische Insulte aufgehoben. Das Thier kann man in die denkbar unbequemsten Lagen bringen, über die Stuhllehne legen, dabei schläft es ruhig weiter. In dem Käfig lag es auf der Seite in tiefem Schlaf (5 h.); legte man das Thier auf den Rücken, so sank der Kopf zurück und dasselbe schlief weiter.

5 h. 10. Das Kaninchen steht von selbst auf, hockt aufrecht, schläft aber bald wieder ein. Die Rückenlage kann man ihm ohne Schwierigkeit anweisen.

8 h. Das Thier hat sich anscheinend erholt; allerdings ist es noch schlaff.

Diese Erscheinungen wurden jedes Mal in derselben Schnelligkeit und Intensität beim Kaninchen beobachtet. Die Methode wurde niemals geändert: ich spritzte die Substanz dem Thier stets in die Vena jugularis. Später heilte die kleine Wunde zu und die Thiere lebten noch lange danach; sie wurden meist zu anderen Versuchen später benutzt.

Unsere Substanz unterscheidet sich von dem einfachen Urethan $NH_2 (CO_2 . C_2 H_5)$ darin, dass die im

Urethan zur Geltung kommende Gruppe zwei Mal vertreten ist. Auf Grund dieses chemischen Verhaltens und seiner leichten Löslichkeit in Wasser ist die energische Urethanwirkung leicht verständlich.

Propyläthyläther ($C_3H_7 . O . C_2H_5$).

Der Siedepunkt dieses Aethers kommt dem des Chloroform fast gleich. Man kann daher daran denken, denselben an Stelle des letzteren in Form von Inhalationen zur Herbeiführung der Narkose zu verwenden, wo es darauf ankommt, die stärkeren Wirkungen chlorhaltiger Verbindungen auf Herz, Gefässe und Respiration zu vermeiden[1]).

Leider ist es mir wegen der etwas umständlichen Darstellung, welche nur geringe Ausbeute liefert, nicht gelungen, eine hinreichend grosse Quantität darzustellen, wie sie zur gründlichen Prüfung der Wirkungen der Verbindung nöthig gewesen wäre.

Die Darstellung des Aethers geschah nach der von Norton und Prescott angegebenen Weise.

95% Alkohol wurde im Verhältniss gleicher Molecüle mit Propylalkohol gemischt. Dieses Gemisch mit concentrirter Schwefelsäure versetzt im Verhältniss 5 : 9, darauf in einem mit einem Kühler verbundenen Kolben erwärmt. Durch den Stopfen des Kolbens taucht in die Flüssigkeit ein Thermometer ein. Wenn die Temperatur der Flüssigkeit auf 140° gestiegen ist, lässt man

[1]) Vergl. Schmiedeberg: Grundriss der Arzneimittellehre. 2. Aufl. 1888. S. 21 u. 22.

durch eine ebenfalls in den Kolben reichende Röhre in langsamem Strom das Gemisch zufliessen, so dass die Temperatur immer gegen 140° gehalten wird. Das bei dieser Temperatur Uebergehende wurde zur Entfernung einer unangenehm riechenden Schwefelverbindung mit Thierkohle und Na_2CO_3 versetzt und geschüttelt, filtrirt und nochmals der Rectification unterworfen.

Das schliesslich zwischen 60 und 80° Uebergehende wurde in der Vorlage aufgefangen und nochmals rectificirt; die übergehende Flüssigkeit hatte einen Siedepunkt von 63°, also den des Aethers, der nicht weit von dem des Chloroforms liegt (61°).

Wegen der geringen Menge konnten bloss an zwei Kaninchen Orientirungsversuche angestellt werden. Aus denselben lässt sich aber schon jetzt entnehmen, dass die Substanz beim Inhaliren Schlaf erzeugt, welcher Herz und Athmung nicht wesentlich zu alteriren scheint. Die Thiere konnten längere Zeit die Dämpfe einathmen, ohne dass besondere Nebenerscheinungen eintraten. Weitere Versuche mit diesem Aether, die ich demnächst auszuführen gedenke, werden darüber Aufschluss geben, ob derselbe mit Vortheil in der Praxis Verwendung finden kann.

Zum Schluss ist es für mich eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Schmiedeberg für die Ueberweisung der Arbeit und seine gütige Unterstützung bei der Ausführung derselben meinen herzlichsten Dank auszusprechen.